

Perbandingan Osmolaritas Plasma Setelah Pemberian Manitol 20% 3 mL/kgBB dengan Natrium Laktat Hipertonik 3 mL/kgBB pada Pasien Cedera Otak Traumatik Ringan-Sedang**Budi Harto Batubara, Nazaruddin Umar, Chairul M. Mursin**Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan**Abstrak**

Terapi osmotik adalah salah satu cara penanganan pada cedera kepala traumatik untuk menurunkan tekanan intrakranial (TIK) dengan cara mengatasi edema yang terjadi. Penelitian ini dilakukan pada 30 pasien cedera otak traumatik ringan-sedang yang masuk ke UGD Rumah Sakit H. Adam Malik Medan pada Oktober–Desember 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, yaitu kelompok A diberikan manitol 20% 3 mL/kgBB dan kelompok B diberikan natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB. Dilakukan penilaian osmolaritas sebelum perlakuan dan 60 menit setelah perlakuan dengan cara pengambilan darah, kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium. Data hasil penelitian diuji dengan uji T-independent dan Uji Mann-Whitney. Dari hasil penelitian didapatkan efek perubahan osmolaritas plasma setelah perlakuan tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$) walaupun osmolaritas plasma akhir setelah perlakuan pada kedua kelompok berbeda bermakna ($p<0,05$). Volume urin lebih banyak pada kelompok manitol dan bermakna secara statistik ($p<0,05$), akan tetapi tidak ada perubahan hemodinamik yang bermakna. Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa manitol lebih baik dalam hal target osmolaritas plasma pada pasien cedera otak traumatik ringan sedang.

Kata kunci: Cedera otak traumatik, manitol 20%, natrium laktat hipertonik, osmolaritas**Plasma Osmolarity Changes After Mannitol 20% 3 mL/kgBW and Hypertonic Sodium Lactate Solution 3 mL/kgBW Administration in Patients with Mild-Moderate Traumatic Brain Injury****Abstract**

Osmotic therapy is one of many modalities to manage traumatic brain injuries aimed to decrease intracranial pressure by alleviating the brain edema. A study was performed on 30 subjects with mild and moderate brain injuries admitted to the emergency department of Adam Malik General Hospital Medan during October–December 2015 who meet the inclusion and exclusion criteria. Subjects were divided randomly into 2 treatment groups, i.e. group A that received mannitol 20% 3 mL/kgBW and group B that received hypertonic natrium lactate 3 mL/kgBW. The measurement of osmolarity was performed before administration of either of mannitol and hypertonic natrium lactate and at 60 minutes after the administration by drawing the blood for blood check. Data were statistically analyzed using T-independent test and Mann-Whitney test. Plasma osmolarity changes before and after the treatment were not statistically significant ($p>0.05$) for each group treatment even though post-treatment plasma osmolarity was statistically significant. Urin output in the mannitol group was higher than in the hypertonic sodium lactate group and was statistically significant ($p>0.05$); nevertheless, there was no significant difference in the hemodynamic change. Therefore, manitol is better than hypertonic natrium lactate for osmolarity target therapy in patients mild-moderate head injury.

Key words: Hypertonic natrium lactate, mannitol 20%, osmolarity, traumatic brain injury**Korespondensi:** Budi Harto Batubara, dr, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif/RSUP H. Adam Malik Medan, Jl. Bungalau No. 17 Medan Tuntungan Km. 12, Tlpn. 061-8368020, *Mobile* 081361388950, *Email* budiheart@gmail.com

Pendahuluan

Cedera otak traumatik sering mengakibatkan kematian, kecacatan, dan juga cacat mental terutama terjadi pada usia muda, yaitu para pengendara motor yang tidak menggunakan helm atau sabuk pengaman. Angka kejadian cedera otak traumatik di Amerika tercatat lebih dari 1.500 kasus per tahun, sebanyak 10% menyebabkan kematian sedangkan 20% menyebabkan kecacatan. Data di Indonesia belum diketahui pasti, akan tetapi cedera otak traumatik merupakan salah satu penyebab utama kematian karena kecelakaan.¹⁻³

Cedera otak traumatik akut menyebabkan pengaruh langsung (cedera primer) dan tidak langsung (cedera sekunder) pada sistem saraf pusat. Efek langsung adalah kontusio serebral, perdarahan intraserebral, dan cedera akson yang dapat menimbulkan kematian jaringan atau sel neuron. Efek tidak langsung adalah efek yang menimbulkan kematian sel melalui proses biokimia yang dimulai dengan trauma atau iskemia.² Cedera otak primer mengawali proses inflamatori dan pembentukan edema yang meningkatkan tekanan intrakranial (TIK) yang lebih lanjut akan menurunkan tekanan perfusi otak (TPO). Kejadian cedera otak sekunder merupakan kelanjutan efek fisiologis yang berkembang setelah cedera otak primer yang akan memperberat prognosis pasien.¹⁻⁴

Tujuan utama pengelolaan anestesi untuk cedera otak traumatik adalah memperbaiki perfusi darah dan oksigenasi otak, mencegah terjadinya peningkatan TIK, mencegah cedera otak sekunder (akibat keadaan hipoksemia, hiperkarbia, hipokarbia, hiperglikemia atau hipoglikemia), serta analgesia yang adekuat.^{2,3}

Cedera otak traumatik sering kali disertai edema otak yang berkaitan dengan kerusakan struktur atau gangguan keseimbangan air dan elektrolit yang diinduksi oleh cedera primer maupun sekunder. Edema otak mengakibatkan peningkatan TIK yang kemudian memperberat keadaan pasien.¹⁻⁴

Pemberian cairan hiperosmoler bertujuan mengurangi tekanan intrakranial dengan cara mengurangi edema otak. Cairan osmotik ini

akan memengaruhi osmolaritas tubuh. Cairan yang sering digunakan adalah manitol (1.100 mOsm), hipertonik *salin* sediaan 3% hingga 29,2% (1.026 sampai 10.000 mOsm) dan yang terbaru adalah natrium laktat (1.020 mOsm).⁵

Manitol merupakan jenis diuretik osmotik yang banyak atau sering dipergunakan untuk mengatasi peningkatan tekanan intrakranial dengan cara memindahkan cairan intraseluler ke intravaskular melalui perbedaan gradien osmotik antara otak dan darah. Dosis manitol adalah 0,25 mg hingga 1 g/kgBB.¹ Manitol akan menyebabkan diuresis cairan yang berlebihan sehingga terjadi gangguan cairan dan elektrolit. Keadaan ini akan menimbulkan hipovolemia dan juga hipotensi yang dapat mengganggu hemodinamik sehingga menurunkan perfusi otak yang akan memperburuk kondisi cedera otak traumatik itu sendiri. Efek samping lain dari manitol adalah terjadi *rebound fenomena*, yaitu peningkatan tekanan intrakranial pada penggunaan manitol dalam waktu yang lama sehingga mengakibatkan akumulasi manitol di dalam jaringan otak sehingga tekanan osmotik menjadi lebih tinggi di jaringan yang menarik cairan dari pembuluh darah ke jaringan otak yang menyebabkan edema otak lebih berat.¹⁻⁴ Berhubungan efek samping manitol ini maka dicari alternatif cairan hiperosmolar yang efektif dengan efek samping minimal, yaitu hipertonik *salin* dan natrium laktat hipertonik. Pemberian cairan hipertonik *salin* seringkali mengakibatkan asidosis hiperkloremia yang memperburuk kondisi pasien dengan cedera otak traumatik.⁸

Natrium laktat hipertonik adalah turunan hipertonik *salin* dengan gugus klorida yang diganti dengan laktat dan mempunyai nilai osmolaritas mendekati manitol sehingga dapat berfungsi sebagai terapi osmotik pada pasien cedera otak traumatik. Kandungan laktat pada natrium laktat hipertonik dapat menjadi sumber energi pada saat otak mengalami trauma.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan osmolaritas plasma darah antara pemberian manitol 20% dan pemberian natrium laktat hipertonik.

Subjek dan Metode

Desain penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Pengambilan sampel dengan metode *consecutive admission*, ukuran sampel dihitung menggunakan rumus uji hipotesis rata-rata dua populasi independen berdasarkan penelitian sebelumnya. Setelah memperhitungkan kemungkinan terjadi putus uji didapatkan subjek penelitian tiap-tiap kelompok adalah 15 pasien.

Penelitian ini dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan pada bulan Oktober–Desember 2015 terhadap seluruh pasien cedera otak traumatik ringan hingga sedang yang berusia 18–60 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien mengalami perdarahan masif, pasien diabetes melitus (DM), gangguan fungsi ginjal, gangguan elektrolit, kontraindikasi pemberian manitol atau natrium laktat hipertonik, serta alergi

terhadap cairan yang akan diberikan. Sampel dikatakan putus uji bila ada perdarahan masif lanjutan serta mengalami syok.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan, dilakukan penjelasan pada keluarga pasien tentang prosedur yang akan dijalani dan diikuti pernyataan kesediaan turut serta dalam penelitian secara tertulis (*informed consent*). Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi yang masuk ke unit gawat darurat (UGD) dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, kemudian diperiksa laboratorium darah rutin, kimia darah (KGD, elektrolit, ureum/kreatinin), elektrokardiogram, dan foto toraks.

Sampel dibagi menjadi dua kelompok secara acak menggunakan randomisasi blok yang telah ditentukan sebelumnya. Kelompok

Tabel 1 Karakteristik Umum Kedua Kelompok Perlakuan

Karakter Demografi	Kelompok A (n=15)	Kelompok B (n=15)	p
Jenis kelamin			
Laki-laki	10	12	
Perempuan	5	3	
Usia, rata-rata (SB), tahun	36,40 (13,74)	32,93 (15,50)	0,371*
Panjang badan, rata-rata (SB), cm	161,4 (4, 24)	163,13 (5,30)	0,331**
PBW, rata-rata (SB), kg	56,69 (5,55)	58,87 (6,27)	0,332**
GCS awal			
8	1	4	
9	6	3	
10	-	1	
11	2	1	
12	1	-	
13	-	2	
14	3	2	
15	2	2	

Keterangan: Kelompok A= manitol 20%, Kelompok B= natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB, SB= simpangan baku, PBW= *predicted body weight*, Nilai p dihitung berdasarkan Uji *Mann-Whitney, ** *T-independent*, p<0,05= bermakna

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Kimia Darah Sebelum Perlakuan

Klinis dan Kimia Darah	Kelompok A (n=15)	Kelompok B (n=15)	p
Natrium, rata-rata (SB), mEq	139,20 (2,31)	138,33 (4,10)	0,481**
Kalium, rata-rata (SB), mEq	3,59 (0,52)	3,68 (0,48)	0,615**
Glukosa, rata-rata (SB), mg/dL	157,36 (36,68)	142,61 (33,63)	0,261**
Ureum, rata-rata (SB), mg/dL	29,23 (15,14)	30,69 (12,12)	0,693*
Kreatinin, rata-rata (SB), mg/dL	0,92 (0,52)	0,93 (0,47)	0,329*

Keterangan: Kelompok A= manitol 20% 3 mL/kgBB, Kelompok B= natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB, Nilai p dihitung berdasarkan Uji *Mann-Whitney, **T independent, p<0,05= bermakna

A mendapat manitol 20% 3 mL/kgBB selama 10 menit, sedangkan kelompok B mendapat natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB selama 10 menit.

Setelah resusitasi, dilakukan pencatatan data hemodinamik, yaitu tekanan darah, laju nadi, laju napas, dan volume urin, kemudian dilakukan pemeriksaan osmolaritas plasma

Tabel 3 Perbedaan Parameter Hemodinamik antara Kelompok A dan B

Hemodinamik	Menit ke-0	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-45	Menit ke-60	p
Tekanan darah sisistol, rata-rata (SB), mmHg						
Kelompok A (n=15)	133,33 (30,39)	129 (20,35)	132,2 (23,96)	131,6 (21,21)	133,07 (19,23)	0,943***
Kelompok B (n=15)	126,13 (25,04)	129,53 (23,37)	124,2 (17,58)	126,13 (20,81)	126,73 (24,68)	0,601***
p	0,540*	0,691*	0,375*	0,353*	0,227*	
Tekanan darah diastol, rata-rata (SB), mmHg						
Kelompok A (n=15)	80,53 (12,25)	82,20 (10,81)	79,93 (11,84)	81,53 (12,8)	78,47 (14,03)	0,425***
Kelompok B (n=15)	75,53 (13,12)	76,73 (11,45)	75,13 (10,15)	78,07 (10,77)	74,67 (10,6)	0,394***
p	0,266*	0,190**	0,243**	0,811*	0,858*	
Frekuensi nadi, rata-rata (SB), x/menit						
Kelompok A (n=15)	89,33 (17,92)	90,13 (18,97)	90,87 (17,85)	85,27 (15,06)	84,87 (17,65)	
Kelompok B (n=15)	87,87 (15,21)	86 (9,89)	85,27 (11,57)	83,67 (12,36)	81,67 (12,03)	
p	0,811**	0,463**	0,317**	0,753**	0,566**	
Frekuensi napas, rata-rata (SB), x/menit						
Kelompok A (n=15)	23,6 (9,17)	23,4 (9,32)	22,13 (8,09)	20,2 (6,49)	19,53 (4,52)	
Kelompok B (n=15)	18,93 (3,92)	18,93 (4,2)	18,93 (3,56)	18,93 (4,2)	18,8 (4,26)	
p	0,109*	0,109*	0,457*	0,847*	0,531*	

Keterangan: Kelompok A=manitol 20% 3 mL/kgBB, Kelompok B=natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB, Nilai p dihitung berdasarkan Uji *Mann-Whitney, **T-Independent, **Friedman, p<0,05= bermakna

Tabel 4 Perbedaan Volume Urin dan Osmolaritas Darah antara Kelompok A dan B

	Kelompok A (n=15)	Kelompok B (n=15)	p
Volume urin, rata-rata (SB), mL	818 (236,68)	469 (228)	<0,001*
Osmolaritas, rata-rata (SB), mOsm/L			
Sebelum intervensi	296,32 (7,83)	292,58 (7,1)	0,130**
Sesudah intervensi	305,31 (6,89)	297,52 (7,36)	0,006*
p	0,001***	<0,001****	
Selisih osmolaritas sebelum-sesudah perlakuan, rata-rata (SB), mOsm/L	8,99 (7,16)	4,94 (3,82)	0,063*

Keterangan: Kelompok A= manitol 20% 3 mL/kgBB, Kelompok B= natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB, Nilai p dihitung berdasarkan Uji **T-independent*, **Mann-Whitney, ***Wilcoxon, *****T-dependent*, p<0,05= bermakna

pasien, lalu pasien diberikan cairan manitol 20% sebanyak 3 mL/kgBB atau natrium laktat hipertonik 3 mL/kgBB secara bolus selama 10 menit. Setiap 15 menit dilakukan pemeriksaan hemodinamik, yaitu tekanan darah, laju nadi, laju napas, serta volume urin setelah 1 jam. Pemeriksaan osmolaritas pascapemberian cairan manitol atau natrium laktat hipertonik dilakukan setelah 60 menit pemberian cairan hiperosmolar. Osmolaritas plasma didapatkan dari pemeriksaan langsung sampel darah sebelum dan juga sesudah pemberian cairan hiperosmolar menggunakan osmometer yang dilakukan di laboratorium.

Uji normalitas data numerik untuk melihat distribusi data, yaitu osmolaritas plasma pasien cedera otak traumatik ringan hingga sedang dengan Uji Shapiro-Wilks dengan besar sampel <50 orang. Data berdistribusi normal jika $p > 0,05$. Analisis bivariabel untuk menguji osmolaritas plasma pada kedua kelompok perlakuan digunakan Uji Mann-Whitney bila data tidak berdistribusi normal dan memakai uji-t bila data berdistribusi normal. Analisis data dilakukan dengan *statistical product and service solution* (SPSS) for windows versi 23.0 pada derajat kepercayaan 95% dengan nilai $p \leq 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil

Pada karakteristik pasien berupa jenis kelamin,

usia, dan *predictive body weight* (PBW) tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$; Tabel 1).

Pada hasil pemeriksaan laboratorium kimia darah tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$; Tabel 2).

Hemodinamik kedua kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), tidak ada perubahan hemodinamik yang signifikan setelah diberikan manitol maupun natrium laktat hipertonik (Tabel 3).

Volume urin pada kelompok A lebih banyak dibanding dengan kelompok B yang berbeda signifikan ($p < 0,05$). Osmolaritas pada kedua kelompok sebelum perlakuan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), sedangkan osmolaritas setelah perlakuan berbeda bermakna ($p < 0,05$) Selisih osmolaritas sebelum dengan sesudah perlakuan pada kelompok A lebih besar dibanding dengan kelompok B, tetapi tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$; Tabel 4).

Pembahasan

Data karakteristik umum (Tabel 1) didominasi pasien jenis kelamin laki-laki 10 dari 15 pada kelompok A dan 12 dari 15 pada kelompok B. Usia, panjang badan dan PBW rata-rata, serta data pemeriksaan laboratorium awal pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna berdasarkan perhitungan statistika ($p > 0,05$).

Tidak dijumpai pula gangguan elektrolit, kadar glukosa yang tidak normal, dan juga gangguan fungsi ginjal, sehingga kedua kelompok layak dibandingkan,

Perubahan parameter hemodinamik pada kedua kelompok, yaitu tekanan darah sistol, diastol, nadi, serta frekuensi napas selama 60 menit pemantauan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa manitol atau natrium laktat hipertonik tidak memengaruhi hemodinamik sistemik sehingga tekanan perfusi otak dapat dipertahankan agar oksigenasi otak tetap terjaga.

Osmolaritas plasma rata-rata pada kedua kelompok sebelum perlakuan tidak berbeda bermakna secara statistika ($p>0,05$; Tabel 4), yaitu pada kelompok A 296,32 mOsm/kg dan pada kelompok B adalah 292,58 mOsm/kg. Osmolaritas setelah perlakuan pada kedua kelompok berbeda bermakna ($p<0,05$) dengan osmolaritas rata-rata setelah perlakuan pada kelompok A lebih tinggi dibanding dengan kelompok B, yaitu kelompok A adalah 305,31 mOsm/kg dan pada kelompok B adalah 297,52 mOsm/kg. Selisih osmolaritas sebelum dengan sesudah perlakuan antara kedua kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ichai dkk.⁶ bahwa manitol akan menaikkan osmolaritas lebih tinggi dibanding dengan natrium laktat hipertonik, akan tetapi tidak sesuai dengan penelitian Sharma dkk.⁷ bahwa pemberian manitol akan menaikkan osmolaritas plasma di atas 320 mOsm/kg.

Volume urin setelah perlakuan terhadap kelompok A lebih tinggi dibanding kelompok B dan berbeda signifikan ($p<0,05$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, tetapi tidak memengaruhi hemodinamik pasien.⁸⁻¹⁰ Tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang signifikan pada kelompok A yang akan mengganggu tekanan perfusi otak, hal ini yang dikhawatirkan karena produksi urin akan mengurangi volume plasma dan apabila terus berlanjut dapat mengakibatkan hipovolemia sehingga dapat mengganggu hemodinamik. Tidak terjadi penurunan hemodinamik yang signifikan pada kelompok manitol mungkin disebabkan karena selain diberikan larutan

hiperosmolar baik manitol maupun natrium laktat juga diberikan kristaloid, yaitu NaCl 0,9% untuk resusitasi pada saat pasien tiba di UGD untuk mempertahankan hemodinamik pasien agar tetap stabil sehingga perfusi dan oksigenasi ke jaringan otak tetap terjaga.

Selisih osmolaritas setelah perlakuan yang tidak berbeda kemungkinan osmolaritas awal rata-rata kelompok A lebih tinggi dibanding dengan kelompok B. Perubahan osmolaritas sendiri lebih tinggi pada kelompok manitol dibanding dengan kelompok natrium laktat hipertonik dengan perbedaan bermakna secara statistika (Tabel 4). Hal ini disebabkan oleh sifat farmakokinetik manitol yang merupakan golongan polisakarida yang bersifat *inert* dan hampir 90% akan diekskresi melalui ginjal sehingga membawa cairan dari interstisial ke intravaskular yang meningkatkan aliran darah ke ginjal sehingga terjadi diuresis berlebihan. Keadaan ini menyebabkan hemokonsentrasi dan akan meningkatkan osmolaritas plasma.

Koefisien refleksi/selektivitas hipertonik *salin* terhadap sawar darah otak lebih tinggi dibanding dengan manitol dengan koefisien refleksi *salin* hipertonik 1,0 dan manitol 0,9 sehingga potensi osmotiknya kemungkinan lebih efektif dibanding dengan manitol. Sifat farmakokinetik dan farmakodinamik kedua agen ini yang menjadi alasan keduanya dapat digunakan untuk terapi hiperosmolar.¹¹

Target osmolaritas cedera otak traumatik adalah 300 hingga 315 mOsm/kg, apabila <300 mOsm/kg kurang efektif dan apabila lebih dari 315 mOsm/kg akan menyebabkan kerusakan ginjal serta SSP. Pada penelitian ini pemberian manitol 20% 3 mL/kgBB sekali pemberian sudah dapat mencapai target yang diharapkan sehingga pemberian manitol berulang harus menjadi perhatian dikarenakan kemungkinan akan menaikkan osmolaritas plasma yang makin tinggi dan *rebound phenomenon*, yaitu edema otak karena penggunaan manitol yang kronis.¹¹

Pada kelompok yang mendapatkan natrium laktat 3 mL/kgBB target osmolaritas belum tercapai, hal ini menunjukkan bahwa natrium laktat kurang efektif dibanding dengan manitol. Dosis yang lebih tinggi dan penggunaan lebih

dari satu kali natrium laktat hipertonik dapat diberikan untuk mencapai target osmolaritas yang diharapkan. Natrium laktat hipertonik sangat bermanfaat pada kasus perdarahan dengan multitrauma termasuk trauma kepala karena dapat digunakan dengan volume yang kecil untuk meningkatkan hemodinamik dan juga mengurangi edema otak yang terjadi.¹² Dari segi harga manitol masih lebih murah dibanding dengan natrium laktat hipertonik sehingga manitol masih lebih sering digunakan sebagai terapi hiperosmolar.

Terapi osmotik dalam penanganan cedera otak traumatik tidak dapat berdiri sendiri, penanganan harus diberikan secara dini serta menyeluruh terhadap jalan napas, pernapasan, dan juga hemodinamik serta tindakan operasi untuk dekompresi sampai proses stabilisasi di ICU apabila diperlukan. Efek terapi cairan hiperosmolar ini paling baik diketahui apabila memakai monitoring TIK sehingga pemberian cairan osmotik ini dapat diberikan secara tepat untuk mencapai target terapi yang lebih baik dan meminimalisasi efek samping yang terjadi.¹³⁻¹⁵

Simpulan

Dari hasil penelitian ini disimpulkan manitol lebih baik dalam hal target osmolaritas dan perubahan osmolaritas pada kedua kelompok berbeda.

Daftar Pustaka

1. Newfield P, Cottrell JE. Handbook of neuroanesthesia: anesthetic management of head trauma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Bisri T. Penanganan neuroanestesia dan critical care cedera otak traumatik. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran; 2012.
3. Saleh SC. Sinopsis neuroanestesia klinik: anstesi untuk trauma kepala. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2013.
4. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Clinical anesthesiology: neurophysiology & anesthesia. Edisi ke-5. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
5. White H, David C, Bala V. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesthesia Analgesia*. 2006;102:1836-46.
6. Ichai C, Guy A, Orban JC, Berthier F, Rami L, Long CS, dkk. Sodium lactate vs. mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Crit Care*. 2014;18:163-75.
7. Sharma RM, Setlur R, Swamy MN. Evaluation of mannitol as an osmotherapeutic agent in traumatic brain injuries by measuring serum osmolality. *Med J Armed Force India*. 2011;67:230-3.
8. Hanna, Ahmad MR. Effect of equiosmolar solutions of hypertonic sodium lactate versus mannitol in craniectomy patients with moderate traumatic brain injury. *Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Med J Indonesia*. 2014;23;30-5.
9. Francony G, Fauvage B, Dominique F, Canet C, Dilou H, Lavagne P, dkk. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008;36:795-800.
10. Malik ZA, Mir SA, Nagas IA, Sofi KP, Wani AA. A prospective, randomized, double blind study to compare the effects of equiosmolar solutions of 3% hypertonic saline and 20% mannitol on reduction of brain-bulk during elective craniotomy for supratentorial brain tumor resection. *Anesth Essays Researches*. 2014;8(3);388-92.
11. Shawka H, Westwood M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;12:82-5.
12. Kyes J, Johnson JA. Hypertonic saline solutions in shock resuscitation. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 2011. E1-7.
13. Wisniewsk P, Semon G, Liu Xi, Dhaliwal P. Severe traumatic brain injury management. webmaster@surgicalcriticalcare.net. 2014.1-14.

14. Olivecrona M. On severe traumatic brain injury, aspects of an intra cranial pressure-targeted therapy based on the lund concept (disertation). Swedia: University Medical Dissertations; 2008.
15. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, Chroni D, Konstantinos V, Konstantinos C, dkk. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. J Neurosurg. 2011;114:545–8.